



TITLE:

A Distinct Human CD4+ T cell Subset That Secretes CXCL13 in Rheumatoid Synovium(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kobayashi, Shio

CITATION:

Kobayashi, Shio. A Distinct Human CD4+ T cell Subset That Secretes CXCL13 in Rheumatoid Synovium. 京都大学, 2016, 博士(医科学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13003>

RIGHT:

京都大学	博士（医科学）	氏名	小林志緒
論文題目	A Distinct Human CD4+ T cell Subset That Secretes CXCL13 in Rheumatoid Synovium (関節リウマチ滑膜に存在する CXCL13 産生 CD4 陽性T細胞に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>背景：関節リウマチの病態へのCD4 陽性 T 細胞の関与は、炎症局所へのT 細胞浸潤、T 細胞標的薬の効果、および関節リウマチの感受性遺伝子の研究結果などより明らかであるが、CD4 陽性 T 細胞がどのように病態に関与しているのかは未だ不明な点が多い。関節リウマチの炎症関節にはケモカインの一種であるCXCL13を産生するCD4 陽性 T 細胞が存在し、リウマチ滑膜局所に暫し認められるT 細胞とB 細胞から成るリンパ濾胞様構造の形成を介しリウマチ病態に関与していると考えられるが、この細胞と既知のCD4 陽性 T 細胞との関係や炎症環境がCXCL13産生に及ぼす影響については明らかにされていなかった。</p> <p>目的：関節リウマチ炎症局所に存在するCXCL13産生CD4 陽性 T 細胞と既知のCD4 陽性 T 細胞との相違を明らかにする。さらに炎症環境とCXCL13産生の関係について検討を行う事で関節リウマチ病態形成への役割を明らかとする。方法：関節リウマチ患者由来の滑膜、滑液に存在するCD4 陽性 T 細胞の性状をフローサイトメトリー法や免疫組織染色法などにより解析した。</p> <p>結果:既報通り関節リウマチ患者の炎症局所にはCXCL13を産生するCD4 陽性T 細胞が存在した。この細胞はIFN-γ、IL-17 およびIL-4 を産生せずCD4 陽性 T 細胞の分化に関わるT-bet、RORγt、GATA3 といった既知の転写因子の発現も認められなかった。さらに制御性T 細胞のマーカーや濾胞性ヘルパーT 細胞のマーカーの発現も認めない事より、既存のCD4 陽性 T 細胞とは異なる細胞集団がCXCL13を産生する事が示唆された。興味深い事に、高疾患活動期にCXCL13産生CD4 陽性 T 細胞を認めた関節リウマチ患者でも、治療後寛解に達するとその存在が消失していた。このことより、炎症環境がT 細胞からの</p> <p>CXCL 13産生に関与している事が考えられたため、炎症関節より採取したCXCL13産生CD4 陽性 T 細胞を炎症性サイトカインの存在下または非存在下で培養し、CXCL13産生を観察した。結果、炎症性サイトカイン存在下でCD4 陽性 T 細胞からのCXCL13産生がより維持された。さらに治療後にCXCL13の産生が消失した関節CD4 陽性 T 細胞をT 細胞受容体刺激と炎症性サイトカイン存在下で培養したところ、T 細胞受容体刺激に応じ速やかに再度CXCL13を産生し、その産生は炎症サイトカイン存在下で長期に維持された。以上の実験結果より、関節リウマチ炎症局所に存在するCD4 陽性 T 細胞は関節局所の炎症環境に応じてCXCL13を産生する事が示唆された。次にこのCXCL13産生CD 陽性 T 細胞の機能を探るため、レセプターであるCXCR5を発現する細胞の集積能を</p> <p>調べたところ、CXCL13産生細胞を含む関節CD4 陽性T 細胞培養上清はCXCL13依存的にCXCR5発現細胞を集積する事が分った。この結果より、CXCL13産生細胞がCXCR5発現細胞を関節局所に集める事でリンパ濾胞の形成に関わっている事が示唆された。</p> <p>結論：関節リウマチ患者炎症局所にはCXCL13を産生する既存のCD4 陽性 T 細胞集団と異なるCD4 陽性 T 細胞が存在し、炎症環境に大きく影響を受けながらCXCL13を産生している事が明らかとなった。このCXCL13産生CD4 陽性T 細胞はレセプターであるCXCR5を発現するT 細胞、B 細胞を炎症局所に集める事でリンパ濾胞様構造の形成を促し、それにより炎症を持続させ、関節リウマチの病態に大きく関与している事が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)	
<p>本研究は、関節リウマチ(RA)病態への T 細胞 の新たな関与を探るため、RA 関節局所に存在する CXCL13 産生 CD4⁺T 細胞 の性状と炎症環境がこの細胞に及ぼす影響を解析したものである。</p> <p>RA 関節局所に存在する CXCL13 産生 CD4⁺T 細胞 はその表面抗原の発現パターンやサイトカイン産生能より Th1,Th2,Th17,Treg,Tfh といった既知の CD4⁺T 細胞 分画とは異なる細胞集団であると示唆された。この細胞と炎症との関係を明らかにする為、関節 CXCL13 産生 CD4⁺T 細胞 を炎症性サイトカイン存在下で培養したところ、CXCL13 の産生が維持された。さらに RA の治療により CXCL13 産生が消失した関節 CD4⁺T 細胞 を炎症性サイトカイン存在下でT 細胞受容体を刺激したところ、刺激に応じ速やかに CXCL13 産生を開始し、T 細胞受容体刺激の中止後も CXCL13 産生が長期に維持された。CXCL13 産生 CD4⁺T 細胞 の RA 病態での役割を明らかにする為、レセプターである CXCR5 発現細胞の集積能を調べたところ、CXCR5 発現細胞は CXCL13 依存的に RA 滑膜 CD4⁺T 細胞 培養上清へ遊走した。</p> <p>これらの結果より RA 炎症局所に存在する CD4⁺T 細胞 は炎症に応じて CXCL13 を産生し、CXCR5 発現細胞を炎症局所に集める事でリンパ濾胞の形成を促し、RA の病態に関わっている事が示唆された。</p>	
<p>以上の研究は関節リウマチ病態における T 細胞 の新たな役割の解明に貢献し、関節リウマチだけでなく異所性リンパ濾胞を形成する炎症疾患の治療に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 1 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>	